NOTICE

SUR LES TRAVAUX

DU

Docteur A. CHARRIN

Médecin des hôpitaux de Paris
Chef du Laboratoire de Pathologie générale
Attaché à l'Institut Pasteur
Ancien Secrétaire de la Société de Biologie
Ancien Vice-Président de la Société Anatomique
Membre de la Société Clinique
Membre de la Société d'Hygiène
Auditeur au Comité consultatif d'Hygiène de France
Lauréat de l'École de Lyon, des hôpitaux, de la Faculté de Paris
Lauréat de l'Académie de médecine, de l'Académie des Sciences

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
—
1892

TRAVAUX DU DOCTEUR A. CHARRIN

Table chronologique.

1. — Étiologie des Oreillons (avec M. Capitan). *Soc. biol.*, 28 mai 1881.

2. — Revue sur les néphrites dothiénentériques et infectieuses en général (avec M. Capitan). *Rev. méd.*, septembre 1881.

3. — Microbes dans les oreillons. *Soc. biol.*; 3 décembre 1881.

4. — Microbes dans la fièvre jaune. *Soc. biol.*, 21 décembre 1881.

5. — Méningite suppurée latente chez un pneumonique alcoolique. *Soc. anat.*, 23 juin 1882.

6. — Tumeur du cervelet (avec M. Faisans). *Soc. anat.*, 10 novembre 1882.

7. — Un cas de suppuration. Note sur le pus bleu et son organisme (avec M. Capitan). *Soc. anat.*, 22 décembre 1882.

8. — Étude sur la pathogénie de quelques douleurs osseuses (avec M. Guignard). *Arch. méd.*, décembre 1882.

9. — Découverte du microbe de la morve (avec MM. Bouchard et Capitan). *Bull. Acad. méd.*, décembre 1882 et 30 octobre 1883.

10. — Urémie; hypertrophie de la prostate; hydronéphrose double; vessie rétractée. *Soc. anat.*, 2 mars 1883.

11. — Étude expérimentale sur le volume croissant de la rate dans les inoculations tuberculeuses en série des cobayes (avec M. Capitan). *Soc. anat.*, 6 avril 1883.

12. — Inoculation du microbe de la morve à des cobayes (avec M. CAPITAN). *Soc. anat.*, 30 novembre 1883.

13. — Microbes de la gangrène gazeuse. *Soc. anat.*, 30 mai 1884.

14. — Septicémie consécutive au charbon. Soc. *biol.*, 2 août 1884.

15. — De la pyohémie dite spontanée (avec M. CAYLA). *Soc. clin.*, 1885.

16. — Une septicémie expérimentale. Thèse Paris, 1885.

17. — Influence des portes d'entrée sur la marche de la tuberculose. *Arch. méd.*, 1885.

18. — Tuberculose et morve. *Revue de médecine*, juin 1885.

19. — Rapport sur les essais de vaccination cholérique entrepris en Espagne par le Dr Ferran (avec MM. BROUARDEL et ALBARRAN), 5 juillet 1885.

20. — Mission sanitaire sur la frontière des Pyrénées, en 1885. — Rapport.

21. — Virulence de la tuberculose suivant les humeurs et les tissus des tuberculeux (avec M. KARTH), août 1885.

22. — Maladie pyocyanique. *Soc. biol.*, 21 novembre 1885.

23. — État de la doctrine microbienne en 1885. *Progrès méd.*, 19 décembre 1885.

24. — Septicémie gangreneuse (avec M. BRISSAUD). *Soc. clin.*, 1886.

25. — Lésions intestinales dues à l'action du sublimé (avec M. G.-H. ROGER). *Soc. biol.*, 1886.

26. — La cataracte produite par la naphtaline (avec M. BOUCHARD). *Soc. biol.*, 1886.

27. — Deux infections primitives ; deux infections secondaires (avec M. BRISSAUD). *Soc. clin.*, mars 1886.

28. — Action antiseptique de la bile (avec M. ROGER). *Soc. biol.*, août 1886.

29. — Étude expérimentale sur la contagion. *Soc. méd. publ.*, octobre 1886, et *Annales d'hyg.*, novembre 1886.

30. — Sclérose médullaire systématique combinée (avec M. Babinski). *Rev. méd.*, novembre 1886.

31. — Rapport sur l'épidémie cholérique de Bretagne. *Recueil des Actes du Comité consult. d'hyg.*, 1886.

32. — Le choléra à l'île d'Yeu. *Soc. méd. publ.*, novembre 1886.

33. — Étude sur les postes sanitaires pendant les épidémies cholériques. *Progrès médical*, 1886.

34. — Mission pendant l'épidémie cholérique de Vendée, 1886.

35. — Mission sanitaire sur la frontière des Alpes, 1886.— Rapport.

36. — Mission sanitaire officieuse dans la province italienne de Coni, 1886.

37. — Revue sur la rage. *Arch. méd.*, janvier 1887. — Rapport.

38. — Cataracte par le menthol (avec M. Roger). *Soc. biol.*, 1887 et 20 janvier 1888.

39. — Toxicité urinaire chez divers animaux (avec M. Roger). *Soc. biol.*, 12 mars 1887.

40. — Paralysie infectieuse expérimentale. *Soc. biol.*, 23 avril 1887.

41. — Rôle du foie dans les intoxications morbides. *Bull. méd.*, avril 1887.

42. — Rapport sur l'épidémie de fièvre typhoïde d'Épinay-sous-Sénart. *Ann. d'hygiène*, mai 1887.

43. — Rapport sur une épidémie de botulisme. *Comité consult.*, 1887 et *Congrès d'hygiène.*

44. — Vibrion septique chez le chien (avec M. Roger). *Soc. biol.*, 25 juin 1887.

45. — Immunité par les produits solubles. *Acad. Sc.*, 24 octobre 1887.

46. — Modifications qu'on peut provoquer chez un microbe chromogène (avec M. Roger). *Soc. biol.*, 29 octobre 1887.

47. — Variations morphologiques des microbes (avec M. Guignard). *Acad. Sc.*, 12 décembre 1887.

48. — Influence du jeûne ; du lait, sur la toxicité des urines (avec M. Roger). *Soc. biol.*, 1887.

49. — Toxicité des urines normales de l'homme et de certains animaux (avec M. Roger). *Soc. biol.* et *Journal de chimie*, 1888.

50. — Paralysie expérimentale par les produits solubles des cultures. *Soc. biol.*, 1888.

51. — Paralysie pyocyanique (avec M. Babinski). *Soc. biol.*, 10 mars 1888.

52. — Pseudo-tuberculose bacillaire (avec M. Roger), *Acad. Sc.*, 19 mars 1888.

53. — Variété des lésions rénales dans une même maladie expérimentale. *Soc. biol.*, 2 juin 1888.

54. — Conséquences tardives de l'infection. *Acad. Sc.*, 4 juin 1888.

55. — Élimination par les urines de matières solubles vaccinantes (avec M. Ruffer), 15 octobre 1888.

56. — Vaccination par le sang (avec M. Ruffer). *Mal. pyoc.*, 1888-1889 et *Acad. Sc.*, 1888.

57. — Dégénérescence amyloïde expérimentale chez le lapin (avec M. Bouchard). *Soc. biol.*, 1889.

58. — Production de la fièvre par les toxines (avec M. Ruffer) *Soc. biol.*, 1889 et *Congrès de Bâle.*

59. — Production des hémorrhagies par les toxines (avec M. Ruffer). *Soc. biol.*, 1889.

60. — Infections mixtes. *Journal pharm. et chimie*, mars 1889.

61. — Influence des modifications locales et générales du terrain sur le développement de l'infection, 1889.

62. — L'immunité après lésion locale. *Soc. biol.*, 4 mai 1889.

63. — Arthropathies expérimentales (avec M. Babinski). *Soc. biol.*, 27 juillet 1889.

64. — Développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. *Soc. biol.*, 23 novembre 1889.

65. — *La Maladie pyocyanique*, in-8° de 120 pages avec 2 planches. G. Steinheil, éditeur, 1889.

66. — Sur la fièvre. *Journ. chimie*, janvier 1890.

67. — Influence de la fatigue sur l'évolution des maladies microbiennes (avec M. Roger). *Soc. biol.*, 18 janvier 1890.

68. — Le surmenage favorise l'infection (avec M. Roger). *Arch. physiol.* 1er avril 1890.

69. — Évolution des microbes chez les animaux vaccinés. *Soc. biol.*, 26 avril 1890.

70. — Vaccination et accoutumance (avec M. Gamaleia). *Soc. biol.*, 24 mai 1890.

71. — Mission sur la frontière des Pyrénées-Orientales pendant l'épidémie cholérique d'Espagne, 1890.

72. — A propos de l'immunité. *Soc. biol.*, 7 juin 1890.

73. — Tumeurs et microbes (avec M. Gley). *Soc. biol.*, 12 juillet 1890.

74. — Maladie pyocyanique chez l'homme. *Soc. biol.*, 26 juillet 1890.

75. — Expériences sur l'inflammation (avec M. Gamaleia). *Congrès Berlin*, août 1890.

76. — Myocardites expérimentales. *Congrès Berlin*, août 1890.

77. — Action des toxines pyocyaniques sur les vaso-moteurs (avec M. Gley). *Congrès Berlin*, août 1890 et *Acad. Sc.*, 1890.

78. — Dégénérescence graisseuse expérimentale. *Soc. biol.*, 14 octobre 1890.

79. — Revue critique sur l'œuvre de Toussaint. *Revue générale des sciences*, novembre 1890.

80. — Lésions encéphalo-médullaires (avec M. Laborde). *Soc. biol.*, 6 décembre 1890.

81. — Toxicité du sérum. *Soc. biol.*, 13 décembre 1890.

82. — Pathologie générale. — Première partie du *Traité de médecine*, 1891.

83. — Divers rapports sur l'alimentation (avec MM. Chauveau et Brouardel). *Comité consult.*, 1888-1891.

84. — Nouvelles recherches sur l'action des produits sécrétés par le bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur (avec M. Gley.) *Arch. physiol.*, janvier 1891.

85. — La lymphe de Koch. *Journ. pharmacie et chimie*, 1891.

86. — Angiocholite microbienne expérimentale (avec M. Roger). *Soc. biol.*, 21 février 1891.

87. — Bacille typhique dans un épanchement pleural (avec M. Roger). *Soc. méd. hôp.*, 17 avril 1891.

88. — Recherches chimiques sur les sécrétions microbiennes. — Courbe des transformations de la matière azotée. Courbe du carbone, de l'oxygène (avec M. Arnaud). *Acad. Sc.*, 6 mars 1891.

89. — Recherches chimiques sur les toxines. — Utilisation du carbone, de l'oxygène, etc. (avec M. Arnaud). *Acad. Sc.*, 19 mai 1891.

90. — Toxines dans l'organisme animal. *Soc. biol.*, 4 juillet 1891.

91. — Action des toxines sur un microbe (avec M. Guignard). *Soc. biol.*, 18 juillet 1891.

92. — Diminution de l'oxygène du sang artériel dans la maladie pyocyanique (avec MM. Gley et Lapicque). *Soc. biol.*, 25 juillet 1891.

93. — Fièvre de digestion. (*Traité de méd.* de MM. Charcot et Bouchard, 1er volume).

94. — Recherches sur la nature de certaines formes de rhumatismes (avec M. Bouchard). *Congrès de Marseille*, septembre 1891.

95. — Granulie sans bacille de Koch. *Soc. biol.*, 17 octobre 1891.

96. — A propos de l'action des produits microbiens sur le système nerveux vaso-moteur. Réponse à MM. Massart et Bordet (avec M. Gley). *Soc. biol.*, 17 octobre 1891.

97. — Production de la fièvre chez l'homme par les toxines bactériennes. *Acad. Sc.*, 26 octobre 1891.

98. — Sécrétions cellulaires. Influence des toxines sur l'évolution des microbes. *Arch. physiol.*, octobre 1891.

99. — Influence de l'infection sur les produits de la génération (avec M. Gley). *Soc. biol.*, 5 décembre 1891.

100. — Sur une bactérie commune des infections urinaires (avec M. Bouchard). *Soc. biol.*, 19 décembre 1891.

101. — Divers articles dans la *Gazette hebdomadaire*, le *Progrès médical*, le *Bulletin médical*, sur les maladies infectieuses, 1888-1892.

102. — Articles sur les toxines bactériennes ; sur les substances toxiques dérivées de nos tissus, etc. *Journ. pharm. et chimie*, 1889-1892, et *Revue générale des Sciences*.

103. — Folie brightique. Essai de physiologie pathologique. *Arch. physiol.*, janvier 1892.

104. — Toxicité du sérum sanguin dans l'urémie. *Soc. biol.*, 1891.

105. — Toxicité urinaire ; entérite chronique. *Soc. biol.*, 1891 et *Arch. phys.*, janvier 1892.

106. — Parallèle entre les sécrétions bactériennes et les sécrétions de nos cellules. *Arch. phys.*, 1892.

107. — Éruption vésiculeuse hémorrhagique, 1892.

108. — Ophtalmie infectieuse. *Mal. pyoc.*, 1892.

109. — Urée et cancer de l'estomac (avec M. Crochet), 1892.

110. — Toxicité du sérum sanguin dans la pneumonie. *Arch. de phys.*, 1892.

111. — Toxicité des albuminoïdes (sang, toxines). *Arch. de Phys.*, 1892.

Après avoir dressé une liste de nos travaux par ordre chronologique, nous en avons réparti l'analyse en 10 chapitres :

Anatomie pathologique. — *Pathologie interne et clinique.* — *Pathologie expérimentale.* — *Bactériologie.* — *Pathologie générale.* — *Physiologie.* — *Études critiques.* — *Tératologie.* — *Hygiène.* — *Intoxications*; *auto-intoxications.*

Il y a, en outre, des subdivisions : *Chimie*, dans la bactériologie; *Étiologie*, dans la pathologie générale, etc. De plus, dans divers de ces chapitres, ces subdivisions portent sur les systèmes (*système nerveux*); sur les organes (*rein*); sur l'âge (*maladies des enfants*); sur la *Thérapeutique*, etc. Tout se tient dans les phénomènes de la vie; aussi notre division est-elle imparfaite; un même sujet peut appartenir à plusieurs chapitres.

I. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE (1)

Appareil vasculaire.

Myocardites expérimentales. *Congrès de Berlin*, août 1890.

Un même organe, dans une même affection, offre des modifications multiples. — Une collection de myocardes altérés, présentée à la section d'anatomie pathologique du Congrès de Berlin, démontre ce principe également établi par la note « *Variété des lésions rénales dans une maladie expérimentale* » (page 12). Du reste, prenons par exemple, chez l'homme, le rein dans la scarlatine; quelles lésions n'a-t-on pas décrites? La pathologie comparée reproduit la pathologie humaine; le travail qui suit le met en évidence une fois de plus.



FIG. 1. — Ventricule hypertrophié et ventricule normal. Coupe perpendiculaire au grand axe.

Hypertrophie du ventricule gauche; néphrite interstitielle; sclérose vasculaire. *Mal. pyocyanique.* Paris, 1889.

C'est, à notre connaissance, le seul exemple de la reproduction, sur l'animal, de ce syndrome anatomo-pathologique de la pathologie de l'homme; son origine, à la fois infectieuse et toxique, est ici indéniable.

(1) Les lésions que nous décrivons dans ce chapitre ont été observées, soit sur l'homme, soit sur l'animal.

Altérations du sang. — Diminution de l'oxygène dans la maladie pyocyanique. *Soc. biol*, 25 juillet 1891 ; avec MM. Gley et Lapicque.

Nous avons prouvé que, pendant l'infection, les gaz du sang étaient modifiés, l'oxygène diminue ; nous avons mis une démonstration là où il y avait une simple affirmation. — Les altérations du sang méritent attention autant et plus que celles des organes.

Hémorrhagies (1). *Maladie pyocyanique*. Paris, 1889.

L'inoculation du bacille pyocyanique, chez le lapin, provoque, dans les formes aiguës de la maladie principalement, l'apparition d'hémorrhagies. Cette donnée est assez en accord avec ce qui a lieu dans la pathologie humaine, dans les fièvres éruptives graves, particulièrement au cours de la variole. Non seulement nous avons reproduit chez l'animal ce qui se passe chez l'homme, mais nous avons établi, le premier, la part qui revient aux toxines. De plus, contrairement à l'opinion de Hlava, nous avons soutenu, avant tout autre, qu'un agent pathogène pouvait, à un moment voulu, devenir hémorrhagipare. Cette opinion a été confirmée par divers auteurs (Martin de Gimard, Claisse, Le Gendre, etc.).

Hémorrhagie cérébrale chez un lapin. *Soc. biol.*, 1891 ; en collaboration avec M. Laborde. — Hémorrhagie due au virus pyocyanique.

Appareil génito-urinaire.

Urémie ; hypertrophie de la prostate ; vessie rétractée ; parois des uretères épaissis. *Soc. anat.*, 2 mars 1883.

Cette observation présente ceci de particulier : le malade a pu vivre avec des parcelles de reins absolument infimes. Elle prouve, en plus, l'importance de la *lenteur* dans le processus de destruction.

Variété des lésions rénales dans une même maladie expérimentale. *Soc. biol.*, 2 juin 1888 (2).

L'espèce inoculée ne changeant pas, le virus demeurant le même,

(1) Une partie de ces recherches a été poursuivie en collaboration avec M. A. Ruffer.

(2) La septicémie décrite par nous (Paris, 1885, th. inaugurale) se trouve mentionnée dans la plupart des traités classiques de bactériologie. M. le professeur Cornil a bien voulu mettre en évidence la néphrite infectieuse de cette septicémie.

j'ai relevé les lésions suivantes : sclérose (fig. 2, D), hémorrhagies, infarctus, dégénérescence graisseuse, dégénérescence amyloïde, néphrite parenchymateuse, etc. Pour expliquer ces variétés, il faut tenir compte de facteurs multiples ; parmi ces facteurs, la durée de la survie tient une place importante.

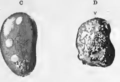


FIG. 2. — C, rein avec infarctus. — D, rein atrophié, granuleux.

Infarctus des reins. (*Mal. pyocyanique*, Paris, 1889.)

Reproductions de ces infarctus (fig. 2, C) ; preuves de leur nature bactérienne ; *embolies microbiennes* avec thromboses.

Dégénérescence graisseuse expérimentale d'ordre infectieux *Soc. biol.*, 11 octobre. 1890.

Cette note prouve la possibilité de reproduire la dégénérescence graisseuse à l'aide d'un virus. Elle prouve, en outre, la part du terrain dans la nature des lésions. Chez le lapin, la poule, le chien, la grenouille, etc., le virus pyocanique n'engendre pas cette dégénérescence comme chez le chat, dans le rein de cet animal spécialement. Or, on sait que les cellules des tubuli, dans cette espèce, contiennent normalement des granulations qui noircissent par l'acide osmique.

Dégénérescence amyloïde chez le lapin. *Soc. biol.*, 1889 ; en collaboration avec M. le professeur BOUCHARD.

Cette dégénérescence a été observée dans deux cas bien différents ; d'abord, sur le rein scléreux, sur le myocarde hypertrophié d'un lapin atteint de l'infection pyocanique à marche des plus lentes ; en second lieu, sur le rein d'un autre lapin mort d'une tuberculose inoculée ; ce dernier sujet était porteur d'abcès, le premier n'avait pas une goutte de pus. *Conclusions :* relations de ce genre de dégénérescence avec l'infection; secondement, le pus n'est pas nécessaire à son apparition.

La dégénérescence amyloïde a été, depuis cette époque, signalée chez les animaux, en particulier dans la tuberculose du faisan, au moins dans la tuberculose hépatique.

Appareil digestif. —

Ulcérations de l'estomac. *Maladie pyocyanique.* Paris, 1889.

Böttcher a soutenu, pour les ulcères de l'estomac, la théorie de l'infection ; j'ai fourni la démonstration de cette théorie. Dès 1887, M. Bouchard voulait bien montrer à son cours la pièce représentée dans mon livre (fig. 3, pl. 2), dans le *Traité de médecine* de MM. Charcot et Bouchard, enfin, ici, fig. 3.

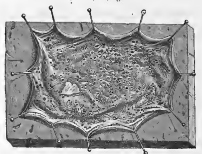


FIG. 3. — Hémorrhagies avec ulcérations de l'estomac.

Entérite. (Voir *Mal. pyocyan.* Paris, 1889.)

Cette entérite, qui fait suite à l'inoculation du bacille pyocyanique, se développe aussi bien, lorsqu'on injecte les toxines de ce bacille ; de là, la connaissance plus intime du mécanisme de cet accident, engendré par l'élimination des substances chimiques bactériennes ; de là, l'importance de la porte d'entrée, même quand on emploie, non plus le virus vivant, le microbe, mais le virus mort, la culture stérilisée. Ce dernier principe reçoit ici sa démonstration.

Varia. —

Arthropathies expérimentales. *Soc. biol.*, 21 juillet 1889.

Ce qu'on avait fait avec le bacille de Koch, je l'ai réalisé avec celui du pus bleu. Depuis cette époque, on a reproduit ces arthropathies

avec plusieurs bacilles, parmi eux, ceux de la tuberculose aviaire. En outre, j'ai pu rassembler une série d'articulations, à tous les degrés de désorganisation. J'ai étudié, en partie avec M. Babinski, ces lésions successives intéressant le cartilage, la synoviale, les os, etc. M. le professeur Bouchard, au Congrès de Marseille (septembre 1891), a bien voulu présenter la collection de ces pièces, dont les altérations rappellent celles du rhumatisme subaigu ou chronique.

Ophtalmie, 1892.

Cette ophtalmie, causée par le développement du bacille pyocyanique, rappelle ce qui se passe chez l'homme, dans la variole par exemple. L'iris est, ici, enflammé.

Inflammation. — Action des produits solubles microbiens sur l'inflammation. *Soc. biol.*, 2 juin 1890, et *Congrès de Berlin*, août 1890; avec M. GAMALEIA.

Ces recherches démontrent, d'une part, la possibilité de créer une inflammation sans le secours d'un microbe ; d'autre part, la propriété singulière de certaines toxines de s'opposer au développement de cette inflammation, etc.

Altérations de la peau.

Lésions gommeuses chez le cobaye. *La maladie pyocyanique* et *Soc. biol.*, 4 mai 1889.

Chez le cobaye, le virus pyocyanique détermine une tumeur, qui s'ouvre, s'ulcère, présente une surface sèche, rougeâtre, puis, en général, se cicatrise et guérit. En voici la genèse, en deux mots. — La résistance naturelle du sujet en expérience ne permet pas aux toxines de paralyser les dilatateurs ; la dilatation, partant la diapédèse, s'opèrent par voie réflexe. Une fois en dehors des vaisseaux, les globules sont capables de subir l'influence des germes ou de leurs sécrétions ; la lutte s'engage (1).

Nous sommes loin de repousser la *chimiotaxie*, le *phagocytisme* ; nous les avons constatés trop souvent, trop facilement. Je ne crois pas, en effet, qu'il y ait un meilleur exemple que celui des lapins vaccinés

(1) Grâce à la démonstration de l'action des toxines sur les vaso-moteurs, les conditions de production de l'œdème, de la congestion, etc., ne sont plus toujours hypothétiques.

contre le virus pyocyanique ; chez eux, si on place, sous la peau, 1 à 2 centimètres cubes de culture active, on voit, au bout de 3 à 4 heures, des leucocytes dix, cent fois plus nombreux que ceux que l'on décèle, dans des conditions analogues, chez l'animal sain. Le tout est d'assigner au phénomène sa place, sa valeur, toutes choses que nous avons faites ailleurs.

II. — PATHOLOGIE INTERNE ET CLINIQUE

Système nerveux.

Méningite suppurée latente chez un pneumonique alcoolique. *Soc. anat.*, 23 juin 1882.

Cette observation a paru vers l'époque où Bozzolo, invoquant déjà l'action microbienne, publiait son important mémoire sur les complications nerveuses de la pneumonie. Aujourd'hui, la démonstration de ces faits est parachevée.

Tumeur du cervelet, en collaboration avec M. Faisans. *Soc. anat.*, 10 novembre 1882.

Cette tumeur était un sarcome avec grande poche kystique ; le liquide contenait 70 grammes pour 1000 de matières fixes : 60,20 d'éléments albuminoïdes, 9,80 de sels minéraux. En raison de la titubation considérable présentée par le malade, on avait pensé, suivant l'opinion de Nothnagel, à une altération portant sur les vermis. L'autopsie a pleinement justifié ce diagnostic. — A signaler, aussi, le phénomène de Cheyne-Stokes relevé sur ce malade par Lasègue, dont nous avions l'honneur d'être alors l'interne.

Sclérose médullaire systématique combinée. *Rev. de méd.*, novembre 1888 ; avec M. Babinski.

En qualité d'interne, j'ai observé, dans le service de M. Bouchard, un malade, qui, aux signes d'ataxie locomotrice, joignait une énorme exagération des réflexes. L'autopsie a montré une sclérose frappant et les cordons postérieurs et les cordons latéraux. L'aire était plus grande que celle des dégénérescences secondaires ; de plus, le processus histologique était autre, en particulier pour le cordon de Turk.

Caractères cliniques de la paralysie pyocyanique. *Soc. biol.*, 10 mars 1888; avec M. Babinski.

Bien que le sujet observé soit un lapin, il s'agit là de clinique. Nous remarquons de la paralysie, du spasme, de la douleur à la traction, des contractures avec membres en flexion, des rétractions tendineuses analogues à celles décrites par M. Charcot, de la rétention d'urine, de l'atrophie musculaire apparente; tous les procédés d'exploration ont ici été mis en œuvre (électricité, percussion des tendons, etc.).

Granulie sans bacille de Koch chez l'homme. *Soc. biol.*, 17 octobre 1891.

Un homme meurt dans le service de M. le professeur Bouchard. A l'autopsie on constate une tuberculose suraiguë, sans ancien foyer, sans vieux ganglion, sans cicatrice d'aucune sorte, soit dans les poumons, soit ailleurs. Il a été impossible de déceler le bacille de Koch. On a employé les inoculations, les cultures sur des milieux éprouvés par MM. Straus et Gamaleia pour la tuberculose humaine, les préparations à l'état frais, après durcissement. Ces dernières ont permis de reconnaître le follicule tuberculeux. En outre, on a isolé un bacille, de faible virulence, sans aucune ressemblance avec celui de Koch.

Malgré le fait de Kouskow, malgré le nôtre, malgré les pseudo-tuberculoses de la pathologie comparée, il convient d'attendre d'autres observations, avant de conclure.

Un cas de suppuration bleue. *Société anatomique*, 22 décembre 1882; avec M. Capitan.

Aux preuves de Gessard nous avons ajouté de nouveaux arguments; par des procédés, tout récents à cette époque, nous avons établi la nature parasitaire de cette suppuration.

Éruption vésiculeuse hémorrhagique, 1892.

Chez un adulte atteint d'embarras gastrique, j'ai retiré, du liquide de plusieurs vésicules remplies de sang, le staphylococcus aureus à l'état de pureté et très abondant (voir, à ce sujet, la note de la page 11).

Étiologie des oreillons. *Soc. biol.*, 28 mai et décembre 1881; avec M. Capitan.

Nous avons reconnu la présence des germes, sans nous permettre

de conclure, faute de pouvoir reproduire la maladie. Karth, Aldman, Bordas, etc., ont apporté des confirmations. Il faut s'adresser aux formes graves.

Pyohémie. — Démonstration de l'existence du même germe dans le pus d'un phlegmon de l'œil et dans celui d'arthrites multiples des doigts. *Soc. clinique*, 1885; avec M. Cayla.

Bacille d'Eberth dans un épanchement pleural. *Soc. méd. des hôpitaux*, 17 avril 1891; avec M. Roger.

Le malade était tuberculeux; il avait eu, deux mois avant, une dothiénentérie douteuse.

Recherches sur la nature de certaines formes de rhumatisme subaigu ou chronique. *Congrès de Marseille*, septembre 1891; en collaboration avec M. le professeur Bouchard.

Nous avons démontré la fréquence du staphylococcus albus dans ces arthropathies. Il faut rapprocher de ces données les lésions infectieuses des articulations (voir page 13).

Angiocholite microbienne de l'homme transportée sur l'animal. *Soc. biol.*, 21 février 1891; avec M. Roger.

J'ai observé, dans le service de M. Bouchard, un malade, mort au milieu d'accidents toxiques et infectieux. A l'autopsie, j'ai recueilli du liquide dans les voies biliaires en pleine suppuration. Ce pus contenait le bacterium coli. Nous l'avons cultivé; puis, grâce à l'injection de la culture dans le cholédoque, nous avons reproduit la maladie, preuve nécessaire, indispensable, car, au moment de la nécropsie, le bacterium coli peut se trouver dans un foie altéré sans être la cause de cette altération. Or, aujourd'hui, on se contente trop facilement d'une simple constatation.

Urée et cancer de l'estomac; en collaboration avec M. Crochet.

A la suite du travail de Rommelaere, une série de recherches discordantes ont paru. — Chez un malade du service de M. Bouchard, j'ai pu voir l'urée tomber à 5, 3, 2 grammes 80, dans les 24 heures; l'alimentation consistait en un litre de lait que des vomissements incessants rejetaient en partie. A la fin de la vie, le chiffre s'est élevé soudainement, passant, de la veille au lendemain, de 3 à 14, 15, 16 grammes,

sans qu'il y ait eu augmentation dans les aliments. Ces oscillations sont dues, pensons-nous, à ce que le malade. à un moment donné, attaque, détruit sa charpente, ses éléments anatomiques. — Ainsi, en dehors de l'inanition, des vomissements, etc., il faut songer à cette cause d'erreur : l'urée peut avoir pour origine la mise en circulation des principes organiques constitutifs du corps.

Maladie pyocyanique chez l'homme. *Soc. biol.*, 26 juillet 1890.

Le bacille du pus bleu rencontré, chez l'homme, dans la bouche, dans le poumon, dans les articulations, associé à d'autres germes, existait seul dans les observations de Ehlers, Neumann, Œttinger ; comme chez le lapin, il a causé des hémorrhagies, de l'albuminurie, de la diarrhée (fait inédit de M. Cadet de Gassicourt).

Je puis ajouter que, depuis cette époque, j'ai pu constater le pouvoir pyrétogène de ce bacille chez l'homme, tandis que M. Bouchard établissait la puissance hémostatique des sécrétions de ce parasite.

Septicémie gangreneuse. — Infection secondaire au cours d'une affection à forme typhoïde. *Soc. clin.*, 1886 ; avec M. Brissaud.

Deux points sont à relever dans cette communication : 1° la rareté de cette complication ; 2° l'absence de lésions intestinales chez des sujets porteurs, en pleine épidémie du reste, de tous les signes de la dothiénentérie ; 3° en outre, c'est là un des premiers exemples d'infection surajoutée.

Étude sur la pathogénie de certaines douleurs osseuses. *Archiv. de méd.*, décembre 1882 ; avec M. le professeur Guignard.

Les phtisiques, les diabétiques plus rarement, en dehors des névralgies, éprouvent quelquefois des douleurs sur le trajet des os, à la pression en particulier. Nous avons, d'une part, fixé les caractères de ces douleurs ; d'autre part, nous avons prouvé l'abondance des acides, de l'acide lactique spécialement, chez ces sujets. De là l'hypothèse d'une action de ces acides sur la charpente minérale, phosphatique (phosphaturie des tuberculeux, des glycosuriques), hypothèse basée sur nos analyses, sur les travaux de MM. Bouchard, Teissier, Heitzmann, Dufourt, Morat, etc.

Maladies des enfants. ————

Fièvre de digestion. — La fièvre. *Journal de chimie*, 1889, et Traité de Médecine, 1er volume.

Attaché pendant deux ans à un dispensaire d'enfants, j'ai étudié cette fièvre; j'ai surtout mis en évidence les heureux effets de l'hygiène alimentaire, des antiseptiques insolubles, infiniment plus utiles que la quinine, malgré l'allure intermittente du phénomène, dont j'ai précisé la marche.

III. — PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Système nerveux. ————

Paralysie expérimentale. *Soc. biol.*, 23 avril 1887.

A volonté, nous reproduisons une paralysie aussi nettement définie que possible. A partir de ce moment, d'autres paralysies ont été réalisées; elles sont dues à MM. Gilbert et Lion, Roux et Yersin (diphtérie), Roger, qui, en outre, a vu des altérations médullaires, etc.

Désordres moteurs; mouvements de rotation. Lésions explicatives du mésocéphale. *Soc. biol*, 1890; avec M. Laborde.

Ces phénomènes se sont passés chez un lapin, qui a réalisé, en clinique, des données de physiologie. Ce lapin avait reçu le bacille pyocyanique dans les veines; *la moelle de ses os était des plus rouge, les diaphyses extrêmement friables.*

Tuberculose. ————

Pseudo-tuberculose bacillaire. *Acad. Sc.*, 19 mars 1888.

Nous avons étudié, M. Roger et moi, une maladie du lapin et du cobaye, produite par un bacille, complètement différent de celui de Koch. Ce bacille inoculé fait naître des nodules tuberculeux. Cette

affection est distincte de celle décrite par MM. Malassez et Vignal, puis par M. Eberth. — Plusieurs auteurs ont vu, ultérieurement, ce que nous avons avancé. Depuis cette époque, la classe des pseudo-tuberculoses s'est notablement étendue; elle a élargi le cadre de la pathologie comparée, en nous révélant des entités morbides nouvelles.

A. — **Étude sur le volume croissant des rates dans les inoculations en série de virus tuberculeux.** *Soc. anat.*, 1883; en collaboration avec M. Capitan.

B. — **Tuberculose et morve; réinoculation; différences avec la syphilis.** *Rev. méd.*, juin 1885.

Ces données ont été confirmées par M. Arloing, par MM. Cadéac et Mallet.

M. Arloing (1) a cependant fait une objection; il pense que les bacilles déposés, lors de la seconde inoculation, ont pu vivre *in situ*; mais la marche des lésions prouve qu'ils ont réellement prospéré. L'objection n'est donc que possible et nullement démontrée, d'autant que dans un cas l'examen eut lieu 9 semaines après. — Nos conclusions n'empêchent point l'idée de vaccination; ceux qui ont formulé cette opinion ont prouvé qu'ils avaient lu bien légèrement.

Koch a affirmé que les inoculations successives s'éteignaient, après avoir présenté des aspects singuliers. — Malgré la pauvreté de la démonstration, je rappelle ici que j'ai insisté ailleurs sur la dissemblance des conditions expérimentales (nature des virus inoculés, attente, etc.).

L'attente a de l'importance, car, au début, l'animal peut être prédisposé; la résistance s'établit lentement (Bouchard).

Classification des humeurs et des tissus des tuberculeux suivant le degré de virulence. *Revue de médecine*, 1885; avec M. Karth.

Nous soutenons, après un bon nombre d'expériences, que la généralisation du bacille, à l'état durable, est rare; le sang est ordinairement stérile; une humeur n'est virulente, sauf exception, que si elle provient d'un viscère attaqué; le sperme, dans la tuberculose du testicule; l'urine, dans celle du rein, de la vessie; le lait, dans celle du sein, etc. — L'air expiré est stérile, notion confirmée.

Influence de la porte d'entrée sur la marche de la tuberculose. (Voir la revue de M. Schachmann, dans les *Archives de médecine*, 1885.)

(1) Voir, pour plus de détails, *Leçons sur la tuberculose*.

Varia.

Tumeurs et microbes. *Soc. biol.*, 12 juillet 1890 ; avec M. GLEY.

Des staphylocoques, greffés sur des ostéo-sarcomes, provoquent l'ulcération, la suppuration de ces tumeurs. M. Verneuil a soutenu les mêmes idées.

Je ne parle pas ici de recherches, plus ou moins analogues, simplement mentionnées dans le *Traité de médecine* de MM. Charcot et Bouchard (voir ce traité, chapitre IV). — Avec M. Babinski, par exemple, nous nous sommes efforcés de prouver la nature parasitaire de la mélanose. Noua avons réussi des cultures, mais trés imparfaitement ; nous avons échoué dans les tentatives d'inoculation (1); objectivement, nous avons vu les éléments que M. Bard a plus tard décrits à titre de parasites.

Découverte du microbe de la morve. Culture de ce microbe. Transmission de la maladie à l'aide des liquides de culture. *Acad. de médecine*, décembre 1882 ; avec MM. BOUCHARD et CAPITAN.

Des critiques ont porté sur l'insuffisance de la description de la forme du bacille. On a paru ignorer et le polymorphisme et l'influence des milieux, surtout de ceux que l'on employait de préférence il y a 10 ans et plus. On s'est efforcé de s'attacher à ces détails, alors que des cinquièmes, sixièmes cultures, inoculées à l'âne, reproduisaient, devant la commission comme entre les mains de M. Arloing, l'affection typique sur le solipède. — Quand on juge ces questions, il est élémentaire de se reporter à l'époque où les faits se sont passés.

Du reste, M. Bouley, rapporteur de cette commission, qui comprenait, en outre, MM. Villemin et Vulpian, a conclu affirmativement, le 30 octobre 1883, aprés les expériences de contrôle de l'École d'Alfort.

Plus tard, ayant repris d'anciens virus, nous avons réussi à leur reconnaître des caractères plus récemment assignés au germe de cette zoonose.

Inoculation de la morve de l'homme au cobaye. *Soc. anat.*, 30 novembre 1883 ; avec M. CAPITAN.

Dans cette communication nous avons insisté, dès ce moment, sur

(1) Ce sont ces échecs que j'ai eus, comme bien d'autres, au cours de plusieurs études (leucocythémie, cancer, etc.), qui ont empêché toute publication.

les différences que pouvaient offrir les altérations, suivant que la bactérie pénètre par telle ou telle porte. Plus près de nous, on a tiré de cette réceptivité du cobaye vis-à-vis de la morve des avantages pratiques, permettant d'asseoir le diagnostic sur des bases irrécusables.

Nos recherches sur cette maladie ont eu pour point de départ un cas de morve humaine.

Thérapeutique. ——————

Une septicémie expérimentale. (Paris, 1885.)

J'ai indiqué, dans ce travail, des tentatives, absolument négatives du reste, de thérapeutique antiseptique. J'ai introduit, en variant les procédés, les corps bactéricides in vitro, soit isolés, soit associés ; je n'ai obtenu aucun résultat satisfaisant ; même insuccès pour la maladie pyocyanique, malgré une marche plus lente de l'infection.

Dans cette dernière maladie (*Soc. biol.*, 1890), M. Bouchard a vu, dès 1888, que les toxines du bacille du pus bleu, loin d'entraver le développement de ce bacille, le favorisaient, quand ces toxines précédaient ou suivaient de trop près l'inoculation. —Il n'y a pas eu avantage à se servir séparément des sécrétions volatiles, solubles ou insolubles dans l'alcool. Toutefois, si on injecte le sérum d'animaux rendus réfractaires par vaccination, on peut arriver à retarder la mort ; encore ce retard est-il inconstant, assez faible, quelques heures, un jour, deux jours.

IV. — BACTÉRIOLOGIE

Vie, forme, fonctions des microbes. ——————

Des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène. *Soc. biol.*, 29 octobre 1887 ; avec M. Roger.

Cette note prouve que l'on peut supprimer successivement les fonctions de sécrétion, de pullulation, de vie. Un microbe cesse de fabriquer telle substance, un pigment par exemple, choix qui rend facile la démonstration, sans que, pour cela, sa multiplication soit compromise ; même cette multiplication pourra s'arrêter, la bactérie vivant toujours.

Ces oscillations font comprendre les fluctuations de la virulence, principe capital, d'autant plus que cette virulence est liée à l'activité sécrétoire. — Après M. Bouchard, qui a mis en évidence ces données devant l'Académie des Sciences, nous avons poursuivi le problème à l'aide d'un bacille générateur d'un vert fluorescent, puis, à l'aide du bacille pyocyanique. — Avec M. Guignard, nous avons relevé des preuves de cet ordre, en nous efforçant de limiter le polymorphisme.

A. — **Recherches chimiques sur les sécrétions microbiennes. Transformation et élimination de la matière organique par le bacille pyocyanique dans un milieu de culture déterminé.** *Acad. Sc.*, 6 avril 1891.

B. — **Recherches chimiques et physiologiques sur les sécrétions microbiennes. Transformation et élimination de la matière organique par le bacille pyocyanique.** *Acad. Sc.*, 19 mai 1891 ; en collaboration avec M. le professeur ARNAUD.

Ces deux notes montrent comment une bactérie utilise la matière ; elles font connaître la multiplicité des sécrétions, les unes vulgaires, les autres spécifiques. Or, ces éléments spécifiques changent de poids, suivant le milieu. Ici, ce n'est plus, comme dans le travail précédent « Des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène » (Soc. *biol.*, 29 octobre 1887), un pigment non toxique qui apparaît ou disparaît, ce sont des corps générateurs de symptômes morbides, de lésions organiques, dont les fluctuations sont enregistrées mathématiquement ; c'est la virulence pesée, et pesée à la balance de précision.

Microbes de la gangrène gazeuse. (Polymorphisme.) *Soc. anat.*, 30 mai 1884.

Dès 1884 nous avons montré, pièces en main, que cette bactérie apparaissait plus ou moins allongée, munie ou non d'une extrémité arrondie, suivant qu'on la colorait, qu'on la fixait dans les muscles, dans la sérosité du péritoine, dans l'œdème du tissu cellulaire, à la surface du foie. Nous devions plus tard, avec M. le professeur Guignard, reprendre cette question du polymorphisme pour lui assigner ses limites définitives. — C'est grâce à l'obligeance de M. Arloing que j'ai pu réaliser ces recherches sur la gangrène gazeuse ; grâce à lui, j'ai pu également poursuivre des examens de cet ordre sur le germe du *charbon symptomatique*.

Variations morphologiques des microbes. *Acad. Sc.*, 12 décembre 1887; en collaboration avec M. le professeur GUIGNARD.

Ce travail montre dans quelles limites peut se mouvoir le polymorphisme. Il met en évidence les modifications considérables qu'un changement de milieu est capable d'imposer à la forme. On voit le même microbe se présenter sous l'aspect d'un bâtonnet court, d'un bacterium, d'un bacille plus allongé, d'un filament, d'un spirille, d'un élément ovoïde, sphérique. Ces données, au point de vue pratique, permettent d'éviter des erreurs, en établissant qu'il ne suffit pas d'une différence de morphologie pour créer une espèce nouvelle; au point de vue doctrinal, elles confinent au grand problème du transformisme.

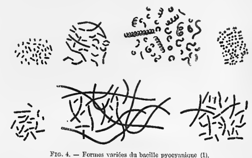


FIG. 4. — Formes variées du bacille pyocyanique (1).

Les recherches de Wasserzug, de Metchnikoff et de bien d'autres, ont confirmé ces résultats. Antérieurement, Nœgeli avait, par ses exagérations, compromis le polymorphisme. Zopf, dans ses études, avait employé l'eau non stérilisée de la Sprée. Ray-Lankester avait suivi les phases successives du Monas Okenii, sorte de protozoaire; mais les cultures ont fait défaut dans le travail de l'auteur anglais.

(1) Ces formes variées sont reproduites dans plusieurs Ouvrages aujourd'hui classiques. (Voir : ARLOING. *Les Virus*.)

Action des toxinee eur l'évolution dee microbes. *Soc. biol.*, 18 juillet 1891, et *Archiv. physiol.*, 1891 ; en collaboration avec M. le professeur Guignard.

Nous prouvons que, dans le nombre des sécrétions d'un microbe, il en est qui sont défavorables au développement de ce microbe générateur comme à celui de microbes différents. De même, nos propres cellules sont incommodées par leurs humeurs (urémie) ou par celles des autres organismes (accidents toxiques de la transfusion, des injections du sérum d'un autre animal). — Nos recherches font comprendre, dans une certaine mesure, par quels moyens, au moins in vitro, le bacille pyocyanique triomphe de la bactéridie, triomphe qui peut s'opérer dans le corps de l'animal (découverte de M. Bouchard).

Sur la bactérie commune des infections urinairea. *Soc. biol.*, 19 décembre 1891 ; en collaboration avec M. le professeur Bouchard.

Les premiers nous avons démontré que cette bactérie pouvait fabriquer des gaz, surtout lorsqu'on lui impose la vie anaérobique. C'est là un fait, et d'un intérêt théorique, et d'un intérêt pratique ; cette propriété pourrait, en effet, expliquer certaines pneumaturies. De plus, nous avons fixé les limites de la résistance de cette bactérie au sublimé, au naphtol, à l'acide borique, au froid, à la chaleur ; nous avons recherché l'influence de la lumière sur son évolution, etc.

Chimie.

Recherchee chimiques eur les eécrétions microbiennes. — Traneformatione et élaboration de la matière organique par le bacille pyocyanique dane un milieu de culture déterminé. — Propriétés dea toxines. *Acad. Sciences*, 6 avril 1891, et 19 mai 1891 ; en collaboration avec M. Arnaud.

Dans ces deux notes, nous avons résumé quelques-unes des recherches entreprises, il y a plus de deux ans, par M. le professeur Arnaud, du Muséum, et moi.

Nous avons étudié, non plus seulement les produits spécifiques, mais encore les produits ordinaires de la vie d'un microbe pathogène. Nous avons montré comment vivait ce microbe. Il consomme de l'oxygène, fabrique de l'acide carbonique, des composés ammoniacaux. Puis, près de ces corps ordinaires, engendrés en grande abondance, il

en sécrète d'autres que l'expérience nous a prouvés être doués d'activités physiologiques multiples; ces corps sont relativement en petite quantité. Les uns sont solubles, d'autres insolubles dans l'alcool; d'autres, enfin, sont volatils. En outre, le bacille pyocyanique donne naissance à une diastase, dont nous avons mis en évidence l'existence; cette diastase est fixée sur le protoplasma des microbes. Aussi, Buchner, qui ignorait sa présence, a-t-il peut-être conclu trop vite, en accordant à ce protoplasma ce qui pourrait bien appartenir à la diastase (1). Nous pensons être les premiers à avoir fourni une étude chimique détaillée, comportant plusieurs points nouveaux, tels que celui que nous venons de rappeler.

PHASES DES TRANSFORMATIONS DE LA MATIÈRE AZOTÉE.

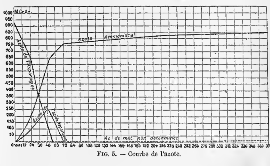


FIG. 5. — Courbe de l'azote.

Dans aucun traité de bactériologie on ne rencontre des renseignements aussi minutieux sur les transformations de la matière par un parasite pathogène, surtout sur les transformations vulgaires. Et cependant, ces notions sont importantes, puisque, en dehors de toute curiosité théorique, il est bon de savoir ce que font des substances, mises à leur disposition, des êtres appelés à se servir de notre propre organisme. Voilà pourquoi nous donnons quelque extension à ce côté de la question.

(1) La question mérite d'être débattue. — Voir page 27.

Quantité respective des substances élaborées aux dépens de la matière azotée.

		Pour 100
Azote contenu dans les 5 gr. d'asparagine de 1 litre de culture (1)...........	0 gr., 933	
Azote éliminé à l'état d'ammoniaque par hydratation de l'asparagine sous l'influence de la diastase pyocyanique....	0 gr., 4665	50,0
Azote éliminé à l'état d'ammoniaque par l'action vitale proprement dite du bacille sur l'acide aspartique, formé par la diastase........................	0 gr., 3835	41,1
Azote retrouvé dans le protoplasma des bacilles (le poids de ceux-ci étant de 0 gr., 410)......................	0 gr., 0435	66,4
Azote entré dans les combinaisons organiques non encore déterminées......	0 gr., 0385	4,04
Azote de la pyocyanine. Perte........	0 gr., 0003	
	0 gr., 933	

Ajoutons que, d'après les expériences suivantes, le bacille dédouble l'asparagine par hydratation au moyen de la diastase dont nous avons parlé. En effet, si le liquide de culture filtré à la bougie n'a presque pas d'action sur l'asparagine in vitro, les bacilles recueillis sur la bougie, lavés et délayés dans une solution d'asparagine contenant du chloroforme pour empêcher toute action vitale, dédoublent celle-ci suivant l'équation connue :

$$CO.AzH^2 - CH.AzH^2 - CH^2 - CO^2H + H^2O = Co^2AzH^4 - CH.AzH^2 - CH^2 - CO^2H.$$

On s'explique facilement pourquoi cette diastase reste fixée en majeure partie sur le protoplasma microbien plutôt que de passer dana le liquide filtré, grâce aux belles expériences de Wurtz sur la fixation de la papaïne sur la fibrine.

La séparation en 3 extraits, les propriétés distinctes de ces 3 extraits, prouvent la multiplicité des sécrétions. Il y a mieux et plus.

(1) Il est clair, que pour savoir exactement où l'on va il faut, là, savoir d'où l'on part; dès lors, il est de nécessité absolue de connaître la composition exacte du bouillon.

Notre cellule, comme la cellule bactérienne, consomme de l'oxygène, émet de l'acide carbonique, de l'urée (ammoniaque pour le bacille) ; de plus, toujours comme le bacille, elle sécrète des doses minimes de leucomaine que l'alcool dissout, des diastases que l'alcool précipite, etc. Le bacille vit à la façon d'un animal; il se reproduit à la manière d'un végétal.

De la même culture du même microbe nous retirons deux corps différents, non pas deux corps mal définis, mais deux corps cristallisés, fixés; la figure 6 qui représente des cristaux pyocyaniques, la figure 7 qui montre des cristaux d'oxalate d'ammoniaque, fournissent, par leur simple aspect, une solution irréprochable, inattaquable. Ce ne



Fig. 6. — Cristaux de pyocyanine extraits de la culture qui a fourni ceux de la figure 7.

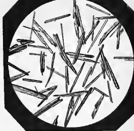


Fig. 7. — Cristaux d'oxalate d'ammoniaque fabriqués par le bacille pyocyanique.

sont pas là, assurément, les éléments les plus intéressants; mais, au point de vue du principe, la chose importe peu.

L'extrait volatil agit sur les vaso-moteurs. Il ne s'agit pas ici d'hypothése, il s'agit de phénomènes qui, grâce aux appareils, s'inscrivent, et ne s'inscrivent que s'ils ont lieu; ce n'est pas une théorie, c'est un fait qui s'impose.

Le second extrait cause fiévre, diarrhée, etc.; il abaisse la résistance. *La chaleur diminue sa toxicité* (1). Le troisiéme extrait a des qualités communes à lui et au précédent; il agit davantage sur le systéme nerveux; il ne vaccine pas.

(1) Cette propriété de la chaleur, découverte par Gamaleia et nous, a une importance que nous revendiquons hautement; elle permet d'annuler les effets nuisibles, en conservant les utiles; c'est ce qu'a réalisé, après nous, Carl Fränkel.

V. — PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Étiologie générale. — Conditions du pronostic. — Le terrain.

Influence du surmenage sur l'infection. *Soc. biol.*, 1er avril 1890; avec M. Roger.

Le surmenage fait fléchir la résistance du terrain. A côté du microbe, cause primordiale, il faut considérer les causes secondes.

Influences du froid, des bains, de la natation, sur l'infection. *La maladie pyocyanique*, 1889.

Soumis à ces influences, les animaux succombent plus aisément.

Influence des intoxications sur l'infection. — Influence des lésions du foie, du rein. *Journal de chimie*, 1889.

L'hydrargyrisme facilite l'évolution du bacille du pus bleu. — La stéatose du foie, des reins, résulte de cet hydrargyrisme.

Influence des lésions du système nerveux sur les microbes. *Soc. biol*, 9 mars 1889; avec M. Ruffer.

Cette condition est favorable aux agents pathogènes, opinion confirmée depuis par MM. Roger, Féré, Helman.

Influence des associations microbiennes. Fascicule spécial. Marpon, Paris, mars 1889.

Dans ce travail, je montre la fréquence, l'importance de ces associations; je montre que ces germes secondaires ont pour origine habituelle le tube digestif, les voies respiratoires, les organes génito-urinaires, la peau; leur rôle est nocif, quelquefois nul, rarement efficace; il s'accomplit grâce à des changements cellulaires et humoraux que je me suis efforcé de préciser.

Influence des modifications locales et générales du terrain sur l'éclosion des affections infectieuses. *Soc. biol.*, 1889, et *La maladie pyocyanique*.

Mise en valeur de la part du terrain : conditions chimiques ; injec-

tions intra-vasculaires ; lésions des barrières épithéliales ; portes d'entrée ; altérations d'organe, de système, etc. (Voir le chapitre VI de *La maladie pyocyanique*.) Ces idées deviennent de plus en plus banales ; il y a quelques années, fort peu même, elles étaient loin de beaucoup d'esprits demeurés trop microbiens, pour ainsi dire, par opposition aux adversaires des bactéries.

Immunité. ——————

Sur les procédés capables d'augmenter la résistance de l'organisme à l'action des microbes. *Acad. Sciences*, 24 octobre 1887.

Deux théories principales se trouvaient en présence pour expliquer l'immunité ; la première, soutenue par M. Pasteur, à la suite de ses recherches sur le choléra des poules, voulait que cette immunité fût attribuable à la disparition, par le fait d'un premier développement du microbe pathogène, d'un élément nécessaire à la pullulation de ce microbe ; l'autre, défendue par M. Chauveau, estimait que la résistance était due à ce que le germe d'une maladie avait ajouté aux humeurs, durant son fonctionnement, quelque chose qui devait ultérieurement s'opposer à une nouvelle invasion, à la manière d'un antiseptique. C'était la doctrine de l'*addition* (1) en face de celle de l'*épuisement*.

M. Chauveau, constatant l'état réfractaire chez des agneaux nés de mères vaccinées contre le charbon, durant la gestation, s'appuya sur cette donnée pour dire que cet état était le résultat du passage, dans le sang du fœtus, des matières solubles fabriquées dans la circulation maternelle par la bactéridie ; il supposait que cette bactéridie ne franchissait pas le placenta. MM. Chamberland et Straus ayant, au contraire, mis en évidence la réalité de ce passage, la démonstration de M. Chauveau cessa, par cela même, d'avoir une valeur absolue.

M. Toussaint, à son tour, crut vacciner avec du sang charbonneux. On sait que son chauffage à 58° ne tuait pas les microbes d'une manière complète.— Wolridge accrut la résistance à l'aide de substances albuminoïdes. Les expériences de ce savant, *telles qu'il les a indiquées*, n'ont pas été répétées ; d'ailleurs, il n'usait pas de corps engendrés par des bactéries.

Salmon et Smith ont réussi, grâce à des cultures stérilisées, à rendre le pigeon réfractaire au choléra des porcs (2). Ce résultat fut la

(1) M. Pasteur a défendu cette idée, 1887 (lettre à M. Duclaux).

(2) Il est juste de rappeler que M. Bouchard, en injectant les urines de cholériques, a pu, dès 1884, reproduire, chez le lapin, les symptômes du choléra; il y avait, dans ces urines, des substances d'origine microbienne probable.

première démonstration suffisante de l'immunité réalisée par l'injection des toxines. Toutefois, on peut remarquer que ces auteurs n'ont chauffé qu'à 60°, température à laquelle résistent des bacilles adultes, surtout des spores (1). En outre, le pigeon, de leur aveu personnel, est à la limite de la réceptivité, c'est-à-dire que, de par la nature, ce choléra des porcs a sur lui peu de prise ; enfin, ils ont échoué sur le porc lui-même.

J'ai repris la question dès 1885 ; je l'ai même résolue en 1886, si on s'en rapporte aux registres du laboratoire de pathologie générale. Mais, sachant que mes expériences allaient à l'encontre des idées des plus éminents parmi les bactériologues, j'ai, pendant plus de deux années, répété mes recherches ; je les ai soumises, en avril 1887, au contrôle d'autrui. Ayant obtenu des résultats confirmatifs, j'ai publié, à l'Académie des Sciences, une note que M. Bouchard a bien voulu présenter, note qui se terminait par ces mots : « Ce que l'on peut dire « en s'en tenant strictement aux faits, c'est que, dans les conditions « indiquées, il est possible d'augmenter la résistance du lapin à un « microbe déterminé, de rendre cette résistance plus ou moins com- « plète et durable....., *en injectant préalablement les produits solu- « bles des cultures* ».

Deux mois après, le 25 décembre 1887, paraissait le très important mémoire de MM. Chamberland et Roux. Depuis lors, la liste des vaccins chimiques n'a pas cessé de s'accroître.

Vaccination par le sang. *Mal. pyoc.*, 1888-1889 ; avec M. RUFFER.

Nous avons augmenté la résistance, en injectant le sang de sujets en puissance de virus du pus bleu. — On a souvent oublié de citer ce point de départ dans des recherches récentes.

Le vibrion septique chez le chien. *Soc. biol.*, 25 juin 1887 ; avec M. ROGER.

Ce travail établit, à nouveau, qu'une lésion locale peut créer l'immunité ; c'est aussi ce qui découle de la note suivante.

L'immunité après la lésion locale. *Soc. biol.*, 4 mai 1889.

Il s'agit là de la gomme pyocyanique du cobaye ; cette lésion accroît la résistance. — On sait les importantes notions théoriques que M. Bouchard a tirées de l'étude de ces lésions locales dues au bacille pyocyanique.

(1) Semer quelques gouttes de liquide chauffé ; constater la stérilité, n'est pas, on le sait, donner une preuve sans réplique.

Évolution des microbes chez les animaux vaccinés. *Soc. biologie*, 26 avril 1890.

Pour le virus pyocyanique, et sans vouloir généraliser, nous avons prouvé : 1° que les bacilles introduits sous la peau y subissent, même avant l'arrivée des cellules, une destruction notable (1); 2° qu'il en passe infiniment moins dans le sang, dans les urines, que chez les non vaccinés; 3° que, dès la première demi-heure, ces bacilles sont altérés dans leurs fonctions; ils ne sécrètent plus aussi bien les pigments. — Il y a donc là modifications dans la quantité comme dans la qualité. J'ajoute (voir *Traité de médecine* de MM. Charcot et Bouchard) que je suis loin de repousser les autres moyens d'action mis en œuvre par l'organisme pour sa défense. — Avec celle de Emmerich et de Mattei, cette note, la première de ce genre, en France, fait progresser la théorie humorale de l'immunité; les preuves ultérieures n'ont pas fait défaut.

Sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. *Soc. biol.*, 23 novembre 1889; avec M. Roger.

Si on compare le développement, toutes choses égales d'ailleurs, dans les humeurs des vaccinés et des non vaccinés, on note des changements portant sur la forme, le nombre, la virulence, confirmés par M. Roger dans le charbon symptomatique, dans l'érysipèle par Zässlein, etc. On conçoit l'importance de cette notion dans la théorie chimique de la vaccination; elle reçoit ici sa démonstration.

Vaccination et accoutumance. *Soc. biol.*, 24 mai 1890; avec M. Gamaleia.

Nous avons établi que l'hypothèse de l'accoutumance, malgré sa séduction, malgré sa simplicité, ne s'applique pas à tous les cas.

Les *protéides antitoxiques* de Behring et Kitasato ne viennent pas à l'encontre de notre opinion. — Une seule fois, j'ai vu le foie d'un lapin vacciné atténuer la toxicité des toxines (*Traité de médecine* de MM. Charcot et Bouchard, t. I).

(1) Dans la diapédèse, c'est le sérum qui passe d'abord; il intervient de suite par son état bactéricide. Or, pour expliquer ce passage, on ne saurait reconnaître au sérum des vertus chimiotoxiques; un élément non vivant, non organisé, ne saurait avoir des attributs vitaux (Bouchard).

Présence des toxines dans le sang. *Soc. biol.*, 1889; avec M. Ruffer, et *La maladie pyocyanique.*

M. Bouchard a prouvé que les toxines pyocyaniques s'éliminaient par les urines des animaux inoculés avec le bacille du pus bleu. C'est la première démonstration de ce grand principe de la fabrication de toxines actives dans l'organisme. Même, depuis cette époque, les démonstrations des faits de ce genre sont demeurées rares; on peut toutefois citer les travaux de Roux et Yersin. Et cependant, cette démonstration est nécessaire pour la rigueur des preuves, car un microbe modifiant ses sécrétions, suivant les milieux, qui dit que, dans le lapin, il fabrique ce que l'on trouve dans le tube de culture? Nous avons poussé plus loin la recherche et établi que le sang contient les toxines, les vaccinantes et les morbifiques (1).

Plus tard (*Soc. de biologie*, 4 juillet 1891), j'ai fixé la répartition de ces toxines entre les divers tissus ou viscères.

Élimination des toxines. *Soc. biol.*, 15 octobre 1888; avec M. Ruffer.

Dans les conditions où nous nous sommes placés cette élimination n'a pas excédé 14 jours. Après nous, Carl Fränkel est arrivé au même résultat. — On comprend quelle importance s'attache à cette constatation pour une série de doctrines.

Physiologie pathologique des symptômes; des lésions. —

Maladie pyocyanique. Son mécanisme. *Soc. biol.*, 21 novembre 1885. **Paralysie expérimentale par les produits solubles des cultures.** *Soc. biol.*, 3 mars 1888. Voir aussi *Maladie pyocyanique*. Paris, 1889.

L'idée que les microbes créent des symptômes, des lésions, grâce aux substances qu'ils sécrètent, a reçu un commencement de démonstration le jour où M. Pasteur a rendu une poule somnolente, en lui injectant la culture stérilisée du choléra des poules. J'ai abordé le problème; j'ai réussi à reproduire les phénomènes que détermine l'inoculation du bacille pyocyanique, en me servant des sécrétions de ce bacille, sécrétions pures de tout germe. J'ai provoqué non plus seulement des accidents vulgaires, comme l'abattement, mais aussi des ulcérations de l'estomac, de la fièvre (avec M. Ruffer) et surtout une paraplégie spasmodique, nettement définie, accompagnée de désor-

(1) A la rigueur, on serait en droit d'annuler toute démonstration comportant l'intervention des produits solubles, appliqués à l'animal, si on s'est borné à l'étude des toxines de la culture.

dres urinaires, de contracture douloureuse, etc. Il est inutile, je pense, de rappeler les confirmations qu'a reçues cette théorie.

Hémorrhagies par les produits solubles. *La maladie pyocyanique*, 1889.

Nous avons démontré, M. Ruffer et moi, que les hémorrhagies engendrées par le bacille pyocyanique étaient causées par les sécrétions de ce bacille, au moins en grande partie. car les embolies, les actions directes, traumatiques, les modifications humorales (voir page 11, les gaz du sang), les dégénérescences qui atteignent les vaisseaux (voir page 10), les changements dans le système nerveux (voir page 33) tout cela touche au contenant, au contenu, aux pressions, aux vitesses de la circulation.

Albuminurie. *La maladie pyocyanique*. Paris, 1889.

Je pourrais me borner à répéter ce qui précède. Cependant, il convient ici de mettre en évidence le rôle des infarctus si nombreux, si fréquents.

Diarrhée. — Entérite. *La maladie pyocyanique*. Paris, 1889.

Je rapprocherai de cette diarrhée, due à l'injection des toxines dans les veines, celle qui est due au sublimé qui pénètre par les vaisseaux. L'une et l'autre peuvent s'accompagner d'hémorrhagies, d'ulcérations.

Ainsi, les toxiques fabriqués à l'intérieur, soit par nos cellules (urémie), soit par les cellules végétales parasitaires, aussi bien que les toxiques venus du dehors (sublimé, voir page 43), sont capables de causer de la diarrhée, de l'entérite, en s'éliminant au travers de l'intestin.

Substances pyrétogènes d'origine microbienne. *Soc. biol.*, 26 janvier 1889; avec M. Ruffer.

Otto Weber, Chauveau, avaient provoqué de la fièvre avec des liquides de putréfaction, liquides à germes multiples; personne, avant nous, n'avait prouvé qu'un microbe, cultivé à l'état de pureté absolue, fabriquait des principes pyrétogènes (1).

J'ai été amené à développer cette notion : « Des élévations thermiques d'origine cellulaire » au Congrès de physiologie de Bâle, 1889. Du reste, les confirmations n'ont pas fait défaut.

(1) Les intéressantes recherches de Roussy portent sur la levûre. — Il faut citer aussi celles de Serafini.

Production de la fièvre chez l'homme. — Phénomènes de réaction. *Acad. Sciences*, 28 octobre 1891.

Ce que j'avais vu chez le lapin, des circonstances uniques, je crois, du moins jusqu'à présent, m'ont permis de le voir chez l'homme. — En outre, les toxines pyocyaniques, en plus de la fièvre, ont causé des frissons, de la chaleur, de la congestion pulmonaire, et cela chez les tuberculeux et chez ceux qui ne le sont pas. Donc, des substances microbiennes, qui n'ont rien de commun avec le bacille de Koch, sont capables de faire naître des accidents comparables à ceux que l'on a regardés comme propres à la tuberculine.

Sur les conséquences tardives de l'infection. *Acad. Sc.*, 4 juin 1888.

Au cours de cette note j'ai rappelé que, dans les laboratoires de bactériologie ou de pathologie expérimentale, on connaissait, à peu près exclusivement, les accidents aigus de l'infection. — On inocule les agents pathogènes, puis on observe, en général, les phénomènes qui naissent plus ou moins rapidement. Ce sont là d'incontestables avantages que j'ai utilisés autant que j'ai pu. Cependant, si on garde longtemps les animaux, des mois, des années, on se rapproche d'une série de conditions de la pathologie humaine. Chez l'homme, en effet, la scarlatine, la diphtérie, la fièvre typhoïde, peuvent finir, laissant, à leur suite, des néphrites, des paralysies, des endocardites, lésions de tous les jours.

Ayant conservé des lapins guéris d'une infection, rendue bénigne artificiellement, j'ai vu se développer des paralysies avec des rétractions tendineuses, analogues à celles qu'a décrites M. Charcot; j'ai vu évoluer des scléroses des vaisseaux, des scléroses du rein, des hypertrophies cardiaques, portant, avec prédilection, sur le ventricule gauche; j'ai vu apparaître la dégénérescence amyloïde, des troubles généraux conduisant à une véritable cachexie. Les sujets atteints succombaient à ces troubles, qui avaient eu pour point de départ le fonctionnement d'un bacille; toutefois, la mort survenait à une période où, dans les tissus, on ne trouvait plus ni le bacille, ni ses sécrétions.

Il me sera peut-être permis d'ajouter que, depuis l'apparition de cette note, plusieurs découvertes ont été réalisées, à l'aide de techniques plus ou moins différentes, mais en s'inspirant des recommandations que j'avais formulées. — L'ensemble de ces faits atteste, en outre, l'importance des réactions cellulaires, ma note insiste sur ce côté de

la question ; nos cellules, une fois déviées de leur nutrition normale, par le processus infecticux, continuent leur évolution pathologique, alors même que ce processus a cessé d'agir ; l'auto-intoxication s'ajoute à l'intoxication microbienne.

Hérédité.

Influence de l'infection sur les produits de la génération. *Soc. biol.*, 5 décembre 1891 ; avec M. Gley.

Ce qu'il y a de nouveau dans nos recherches, c'est la démonstration expérimentale de l'influence de l'infection sur l'avortement, sur la mort des fœtus dans l'utérus, ou peu après la naissance ; c'est surtout la création, pour ainsi dire, d'une espèce de lapins, dont le développement est incomplet ; il n'y a pas, chez eux, comme chez quelques-uns, qui ne vivent que peu de jours, de lésions spéciales (1) en telle ou telle région, tout paraît normal, mais la taille, le poids sont inférieurs, de plus de moitié, au poids, à la taille, de lapins nés de générateurs sains. De même la syphilis fait des avortements, des mort-nés, des altérations spécifiques, des atrophies ; le virus pyocyanique permet de réaliser ces incidents variés de la pathologie humaine ; enfin, on peut saisir le passage du bacille de la mère au fœtus.

Les accidents en question surviennent, lorsqu'on inocule le bacille ; ils surviennent aussi, quand on intoxique les femelles avec les cultures stérilisées. De là, un nouveau rapprochement avec une intoxication, le saturnisme, qui provoque, chez la femme, des accouchements avant terme.

Ajoutons que, grâce à ces procédés, on pourra trancher certains problèmes ; décider ce qui revient au père comme ce qui revient à la mère.

VI. — PHYSIOLOGIE

Recherches sur les alcaloïdes des urines normales. *Rev. de méd.*, 1882, par M. Bouchard.

Dans ces recherches, M. le professeur Bouchard a bien voulu faire mention de ma collaboration.

(1) Entérite, albuminurie, etc., désordres observés après inoculation du bacille pyocyanique.

L'appareil vaso-moteur normal est influencé par les sécrétions bactériennes. *Soc. biol.*, 26 juillet 1890, et *Acad. Sc.*, 28 juillet 1890 ; avec M. Gley.

Nous pensons avoir introduit (1), dans l'étude des infections, une méthode nouvelle. Notre exemple a été suivi de près par MM. Morat et Doyon, qui ont pleinement confirmé nos vues ; par MM. Rodet et Courmont, qui ont, en dehors des vaso-moteurs (abaissement de pression), pris des tracés respiratoires. Il est inutile d'insister. — Qui dit vaso-moteurs dit : congestion, anémie locale, œdème, modifications cellulaires, nutritives, etc. Nous avons indiqué, M. Bouchard a bien voulu le rappeler, qu'en debors des actions paralysantes des centres vaso-dilatateurs nous avions entrevu, après lui, des effets de vaso-dilatation si bien étudiés, plus récemment, par M. Arloing. C'est là de la physiologie pure, mais elle est indispensable pour éclairer certains points de la pathologie.

Influence de la bile sur le développement des microbes dans l'intestin grêle. *Soc. biol.*, 1886 ; avec M. Roger.

La bile, in vitro, a un pouvoir antiseptique médiocre, opinion confirmée par MM. Gley et Lambling dans un beau travail. — Cette donnée est en désaccord avec la clinique ; aussi convient-il de remarquer que, dans l'intestin, le complexus chimique est tout autre.

La propriété que possède le foie d'agir sur les alcaloïdes existe durant la vie intra-utérine — Voir un travail de M. Lemoine ; voir la thèse de M. Roger, 1887.

Cette propriété, découverte par Schiff, Heger (1873), etc., existe avant l'apparition des ferments figurés dans le tube digestif. Je l'ai reconnue, en 1885, en me servant de la nicotine.

Le foie agit sur les toxines. *Soc. biol.*, 1891.

J'ai démontré que cette action, peu sensible si on agit avec l'ensemble des cultures stérilisées, devenait plus manifeste, quand on opère seulement sur les substances solubles dans l'alcool.

(1) Voir également le chapitre V de la *Maladie pyocyanique*, Paris, 1889.

VII. — ÉTUDES CRITIQUES

Revue sur les néphrites infectieuses en général, sur la néphrite dothiénentérique en particulier. *Revue de médecine*, sept. 1881 ; avec M. Capitan.

Études critiques sur l'état de la doctrine microbienne. *Progrès médical*, en 1885-1889, etc.

Dans une série d'études j'ai cherché à mettre en vue ce qui m'a paru défectueux dans les méthodes, dans l'esprit du moment. — Au début, l'opposition a été parfois trop tenace. Plus tard, au contraire, on a accepté trop facilement les faits nouveaux. On n'a pas tenu un compte suffisant du polymorphisme, des variations de fonctions ; on a créé trop d'espèces. Actuellement, on examine un épanchement, une thrombose, la bile du cholédoque, puis, on conclut que le microbe que l'on colore est la cause de la pleurésie, de la coagulation, de l'angiocholite ; on oublie que si, avec une culture pure, on n'a pas reproduit la lésion, la maladie, rien n'est démontré. On oublie qu'il peut y avoir des inflammations, et surtout des précipitations de fibrine, sans l'intervention d'un germe quelconque. Tel ou tel bacille reconnu, on déduit le pronostic, la marche de l'affection ; on semble ignorer la part du terrain ; on semble ignorer que, toutes choses égales d'ailleurs, un simple changement dans la virulence d'une bactérie suffit pour créer une maladie très grave ou très bénigne, etc.

Revues diverses sur les causes ; sur la marche ; sur le pronostic de l'infection ; sur l'immunité ; sur les toxines, etc. *Gaz. hebd.*, 1890-1891, et *Revue générale des Sciences*.

Étude sur la lymphe de Koch. *Bulletin médical*, 1890.

Dans cette dernière étude (M. Roux vient de le rappeler dans les *Annales de l'Institut Pasteur*), j'ai exposé les raisons qui devaient faire admettre que le liquide de Koch était une culture stérilisée du bacille de la tuberculose. Je crois avoir été le premier, avec Buchner, qui écrivait en même temps, à soutenir cette opinion, et cela au lendemain de la communication (1), et cela à l'inverse de plusieurs bactériologues, qui, aujourd'hui, ne se souviennent plus de ce qu'ils disaient alors.

(1) A ce moment, on le sait, Koch gardait son secret.

Revue sur la physiologie du foie. *Bulletin médical*, 1888.

Revue sur la rage. *Arch. de méd.*, janvier 1887.

Articles sur la physiologie cellulaire bactérienne. *Archives de physiologie*, 1889-1892. (Sous-directeur, avec MM. Dastre, François-Franck, d'Arsonval, de ces Archives dirigées par M. Brown-Séquard.)

Dans bon nombre de revues sur l'infection, je me suis efforcé de concilier l'ancienne et la nouvelle médecine dans la mesure du possible. On trouvera ces idées dans la **première partie du Traité de médecine** de MM. Charcot et Bouchard.

Là, j'ai dû exposer, en 12 chapitres, les principales notions sur l'évolution de la doctrine des germes; sur la nature, l'origine, l'habitat, les fonctions de ces germes; sur les causes (*froid, faim, traumatisme, âge, race, sexe, surmenage, modes de contagion, hérédité, etc.*), qui leur viennent en aide; sur l'étendue du champ de l'infection; sur l'avenir du rôle des sporozoaires ou psorospermies; sur les symptômes cardinaux des pyrexies (*fièvre, albuminurie, diarrhée, hémorrhagies, dyspnée, délire, coma, convulsions, paralysies, ictère, éruptions, angines, embolies, gangrènes*); sur leurs lésions primordiales (*inflammation, congestion, œdème, suppuration; dégénérescences cireuse, amyloïde, graisseuse, scléreuse, pigmentaire, granuleuse, hyaline, colloïde; néphrites, entérites, hépatites, splénites; altérations du cœur, des vaisseaux, des séreuses, du sang, du tissu conjonctif, du système nerveux, de la peau, des muscles, des cellules fixes ou mobiles, etc.*); sur la pathogénie, le mécanisme de ces symptômes, de ces lésions; sur les conditions qui régentent le pronostic, la marche, la durée, les intoxications, les terminaisons, les crises, les rechutes, les récidives, le mode de mort (*microbe, qualité, quantité; actions de la lumière, de l'électricité, de la chaleur, de la pression, de l'ozone, de la sécheresse, de l'humidité, de l'hygrométrie, des vents, de l'oxygène sur les virus; rôle de la porte d'entrée, du terrain, des diathèses, des tempéraments, des réceptivités, des états morbides des organes, tissus ou systèmes, des intoxications, des maladies qui précèdent ou accompagnent, etc.*); sur la part qui revient aux associations microbiennes; aux toxines, considérées au point de vue chimique comme au point de vue physiologique; sur l'immunité et ses processus; sur les vaccins; sur la thérapeutique infectieuse, etc.

Intoxicatione; Auto-intoxicatione. — Revues sur lee éléments toxiquee de l'urine; eur leure origines; eur les principee vensnt des aliments, des fermentations de l'intestin, de la vie cellulaire. *Journal de chimie*, 1888-1892.

L'œuvre de Touseaint. *Revue générale des Sciences*, nov. 1890. Étude critique sur la découverte des vaccins.

Revues eur les sécrétions microbiennes : leur multiplicité, leur compoeition, leure propriétés, les subetances pyrétogènes d'origine cellulaire. Revues écrites comme rédacteur du *Journal de chimie et de pharmacie*, 1888-1892. — Voir, également, *Revue générale des Sciences*.

VIII. — TÉRATOLOGIE

Anomalie du cœur *Arch. de physiol.*, 1890, et *Soc. biol.*; avec M. Le Noir.

Cette observation est la *seule* qui, *chez l'homme*, fasse mention de l'*absence complète de l'artère pulmonaire*. Dans les autres observations, plus ou moins analogues, on voit le vaisseau rétréci, obstrué, réduit à un cordon fibreux; ici, il n'y avait pas le moindre vestige. En outre, les deux ventricules communiquaient largement : c'était un cœur de reptile. — Pour compenser l'hématose, il y avait quatre artères bronchiques au lieu de deux.

Atrophie dans le développement de lapins nouveau-nés. Nanieme. *Soc. biol*, 1891; avec M. Gley.

Ces développements incomplets ont porté sur des sujets nés de mères vaccinées d'une façon intense, les unes avec le bacille pyocyanique, les autres avec ses toxines. Le poids était de moitié, et plus, inférieur à la normale; la tête relativement volumineuse. Les différentes fonctions s'exécutaient. C'est, croyons-nous, le premier exemple de reproduction expérimentale du nanisme par ce genre de procédés.

IX. — HYGIÈNE

Rapport adressé au Ministre du Commerce sur les essais de vaccination anticholérique pratiquée en Espagne par le Dr Ferran. *Académie de médecine*, 1885, et *Comité consultatif d'hygiène de France ;* avec MM. Brouardel et Albarran.

Le rapport de la mission française a paru le premier ; toutes les autres missions ont adopté nos conclusions.

Rapport sur l'épidémie cholérique de Bretagne de 1888. *Recueil des actes du Comité consultatif.*

A cette époque, j'ai été chargé par le Gouvernement d'une mission avec les pouvoirs les plus étendus. L'application des mesures prescrites a mis fin à l'épidémie. — Cette mission a duré deux mois. — J'ai eu l'honneur, dans les débuts, de collaborer avec M. le professeur Proust.

Le choléra à l'île d'Yeu. *Soc. médec. publique et d'hygiène ; Revue d'hygiène; Comité consultatif d'hygiène de France,* 1886. Mission du Ministère du Commerce et de l'Industrie

Étude sur la contagion. *Soc. médec. publique et d'hygiène ; Annales d'hygiène et de médecine,* novembre 1886.

Cette étude porte sur le rôle de l'eau, de l'air, du sol, etc.; des faits expérimentaux, je rapproche des faits observés pendant diverses de mes missions.

Chargé d'une mission en Italie, lors de l'épidémie prétendue cholérique de Coni. *Comité consultatif d'hygiène de France,* 1886.

Chargé de l'organisation des postes sanitaires des frontières d'Espagne et d'Italie, en 1886. Mission du Ministère du Commerce et de l'Industrie.

Même mission que la précédente, en 1890, pour les frontières d'Espagne. Voir les *Annales d'hygiène et de médecine légale.* Mission du Ministère de l'Intérieur.

Rapport sur l'épidémie de fièvre typhoïde d'Épinay-sous-Sénart. *Comité consultatif d'hygiène publique de France*, et *Annales d'hygiène et de médecine légale*, 1887, mai.

Depuis mon entrée au Comité consultatif d'hygiène publique de France, j'ai fait partie d'un grand nombre de commissions d'hygiène; j'ai rédigé une série de rapports. Les plus nombreux visent l'alimentation en eau potable de plusieurs villes; d'autres ont trait aux procédés de stérilisation des boissons; quatre traitent de l'entrée des viandes en France, de leur inspection, de l'approvisionnement de Paris. — Les conclusions de ces rapports ont toujours été adoptées.

Au cours de ces travaux, j'ai rédigé différents mémoires sur l'alimentation, en collaboration avec M. le professeur Brouardel, surtout avec M. le professeur Chauveau. (Recueil des Actes du Comité consultatif d'hygiène publique de France, 1888-1891.)

X. — INTOXICATIONS. — AUTO-INTOXICATIONS

Toxicité du sérum du sang. *Soc. biol.*, 13 décembre 1890; avec M. le professeur Arnaud, du Muséum.

Nous avons mis en évidence ce fait, à savoir que les éléments les plus toxiques sont ceux qui sont insolubles dans l'alcool (même remarque pour les toxines, voir page 27).

Toxicité du sérum du sang dans la pneumonie. *Soc. biol.*, 1891; avec M. Roger.

Reprenant ces recherches à d'autres points de vue, nous avons noté, après Rummo, etc., qu'il convenait de distinguer les effets immédiats et les effets lents, à échéance plus ou moins lointaine.

Toxicité du sérum du sang dans l'urémie. *Archiv. de physiol.*, janvier 1892.

Chez une femme adulte, l'urémie se manifestait sous la forme d'un délire tranquille avec hallucinations de la vue; les urines renfermaient 6 gr. d'albumine. Au début, le sérum tuait à 22-24 cent. c. par kilogr.; à la fin, à 33-36. L'albumine était tombée à 2,40; la guérison survenait.

On avait incité le fonctionnement du foie qui a puissance sur les

poisons ; on avait, par le lait, abaissé au minimum la toxicité qui vient des aliments ; par le naphtol, celle des fermentations du tube digestif ; par l'oxygène, celle des éléments de la désassimilation, dont le pouvoir toxique fléchit avec l'accroissement des oxydations.

Toxicité des urines de l'homme. *Archiv. physiol.*, janvier 1892.

En choisissant des malades à entérite chronique, c'est-à-dire à « *fermentations intestinales abondantes* », nous avons, par l'antisepsie rigoureuse, abaissé la toxicité de 44-48 centim. c. à 64-67 ; il était nécessaire d'injecter 67, et non plus 44, pour amener la mort d'un lapin d'un kilogramme.

Toxicité des diverses toxines. (Voir page 28.)

Toxicité des urines normales chez le lapin. *Soc. biol.*, déc. 1886 ; avec M. Roger.

La toxicité tient en grande partie, 70 0/0, aux sels de potasse, surtout la propriété convulsivante. En enlevant la potasse, la toxicité passe de 15 à 30, en moyenne ; autrement dit, il faut 30 c. cubes, au lieu de 15, pour tuer un kilogr. d'animal.

Toxicité des urines chez divers animaux ; influence du jeûne ; influence du régime lacté. *Soc. biol.*, 12 mars 1887 ; avec M. Roger.

Le lait abaisse de moitié la toxicité, principalement en annulant la potasse des aliments. — Le jeûne agit dans le même sens. — Les urines sont alors moins toxiques, moins convulsivantes.

Intoxication par le sublimé. — Lésions intestinales. *Soc. biol.*, 1886 ; avec M. Roger.

Si on injecte dans les veines de l'oreille d'un lapin une solution à 1 pour 5000, on provoque d'énormes ulcérations du cæcum. C'est là une entérite toxique, par élimination, analogue à celle provoquée par les toxines pyocyaniques (voir p. 33). Virchow accuse le sublimé des mêmes méfaits. Peut-être les accoucheurs feraient-ils bien d'employer d'autres antiseptiques, car, chez la femme, ces accidents existent.

Intoxication par la naphtaline. — La cataracte. *Acad. méd.* et *Soc. biol.*, 1887 ; en collaboration avec M. le professeur Bouchard.

En faisant ingérer 1 gr. de naphtaline à un lapin, pendant 12 à 20 jours, on provoque l'apparition de la cataracte. Cette donnée a reçu de trés nombreuses confirmations. Elle permet d'étudier la nutrition des diverses parties de l'œil, la genése de certaines lésions.

Intoxication produite par le menthol. — Cataracte. *Soc. biol.*, 21 janvier 1888 ; avec M. Roger.

Intoxication par des jambons avariés. — Botulisme. *Comité consultatif*, 1887.

Envoyé par le Ministre du Commerce pour étudier, dans le département du Nord, une soi-disant épidémie de trichinose, j'ai pu prouver qu'il s'agissait de botulisme ; j'ai réussi à mettre en évidence l'origine du mal, qui résultait de l'ingestion de jambons avariés.

IMPRIMERIE LEMALE ET Cie, HAVRE